

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書


平成 24 年 4 月 12 日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所在地	〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 TEL : 0562-46-2311 FAX : 0562-48-2373
	名称	独立行政法人国立長寿医療研究センター
	研究機関の長 役職名・氏名	総長 大島 伸一 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

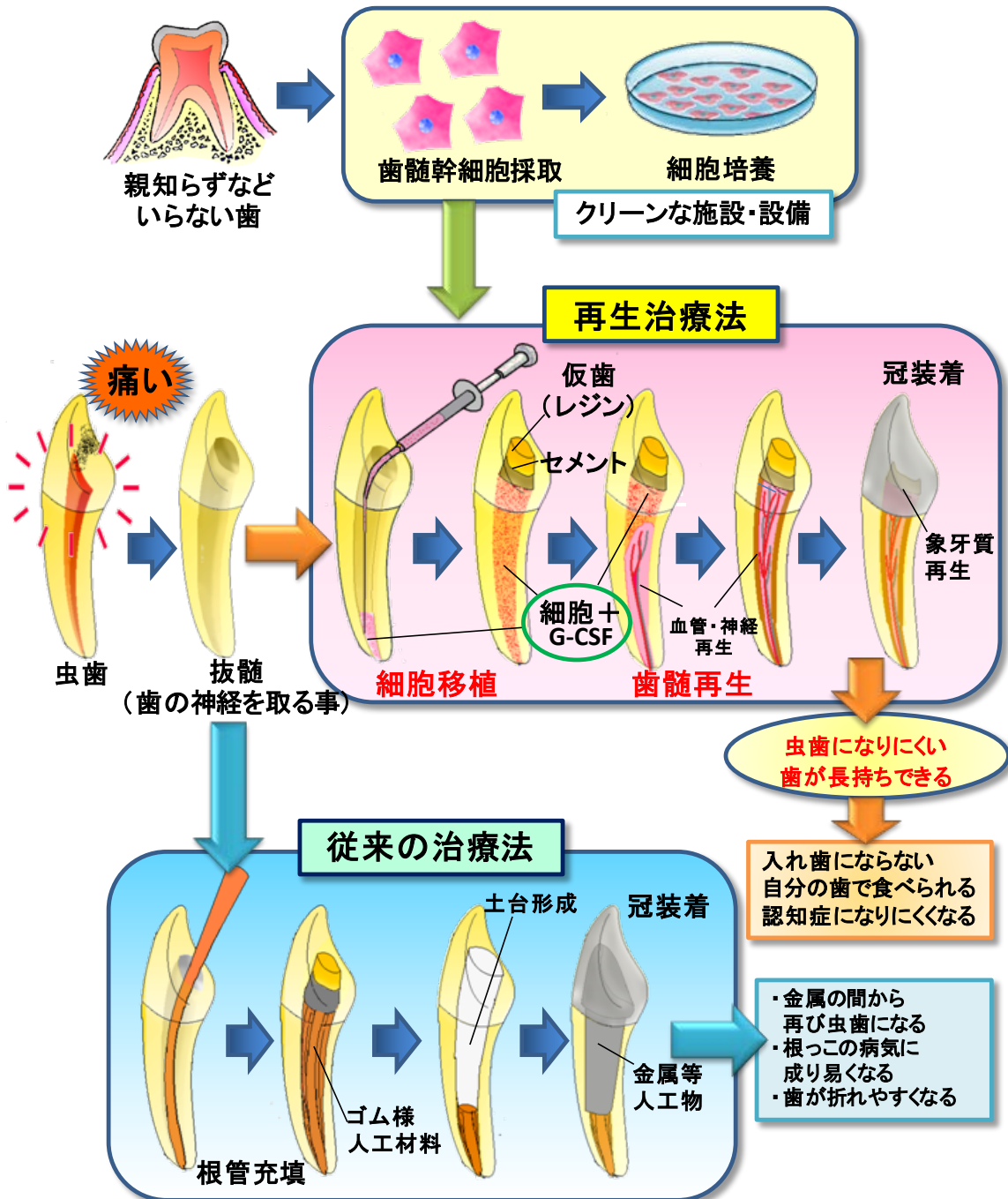
記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後 歯髄組織再生療法開発	独立行政法人国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター 再生歯科医療研究部・ 部長・中島 美砂子 

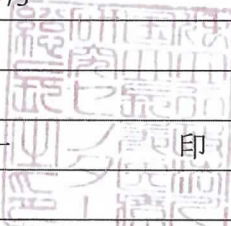

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発
申請年月日	平成24年4月12日
実施施設及び研究責任者	実施施設：国立長寿医療研究センター 研究責任者：中島 美砂子
対象疾患	不可逆性歯髄炎
ヒト幹細胞の種類	培養自己歯髄組織由来幹細胞
実施期間及び対象症例数	実施許可が出てから2年半 5症例
治療研究の概要	20歳以上55歳未満の歯髄炎患者において、抜髄後根管充填を行う際に、不用歯より採取・培養した自己歯髄由来幹細胞をG-CSFと共にコラーゲンゲルに懸濁して移植する。細胞培養は共同研究機関である愛知学院大学歯学部にて行う。移植後6週間観察し、有害事象の有無等を評価する。
その他（外国での状況等）	2009年に自己歯髄間葉系細胞を増やし、歯槽骨再生を行ったとの報告がなされているが、歯髄再生を行った臨床研究は未だ報告がない。当研究者はイヌ抜髄モデルにおいて歯髄再生を確認している。
新規性について	研究責任者らが開発した、自己歯髄組織由来幹細胞を用いた歯髄組織再生療法に新規性がある。

自己歯髄幹細胞を用いた 歯髄再生治療法の開発



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発		
研究機関				
	名称	独立行政法人国立長寿医療研究センター		
	所在地	〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 3 5		
	電話番号	0562-46-2311		
	FAX 番号	0562-48-2373		
研究機関の長				
	役職	総長		
	氏名	大島 伸一 		
研究責任者				
	所属	独立行政法人国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター 再生歯科医療研究部		
	役職	部長		
	氏名	中島 美砂子 		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 0562-44-5651 Ext 5065 /Fax : 0562-46-8684	
		E-mail	misako@ncgg.go.jp	
	最終学歴	昭和 6 3 年九州大学大学院歯学研究科 修了		
	専攻科目	歯内治療学		
その他の研究者		別紙 1 参照		
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）				
	名称	愛知学院大学歯学部		
	所在地	〒464-8650 愛知県名古屋市中種区楠元町 1-100		
	電話番号	052-751-2561		
	FAX 番号	052-752-5988		
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）				
	役職	学長		
	氏名	大野 榮人		
臨床研究の目的・意義		歯髄炎患者を対象として、抜髄後根管充填を施行する際に、人工物ではなく、自己歯髄組織由来の幹細胞を G-CSF とともに移植し、幹細胞移植術に基づく歯髄組織再生療法の安全性、有効性及び実施可能性を評価することを目的とする。この治療法の確立により最終的には歯髄炎患者の歯の延命化による生活の質の向上に大きく寄		

		与することが期待される。
臨床研究の対象疾患		
	名称	従来の治療法では歯髄組織の回復が全く見込めない不可逆性歯髄炎
	選定理由	現在の歯髄炎治療の原則は、原因である炎症性歯髄組織を機械的に除去し、根管を人工物で充填し、再感染を防ぐことであるが、それだけでは口腔内からの細菌の微小漏洩を完全には防ぐことはできず、また歯髄炎の進行により失われた歯髄組織の再生は達成できない。幼若永久歯の根尖部が未完成の歯では、血餅を用いた歯髄組織再生療法が現在臨床応用されているが、それらは全て根尖部歯周組織に内在する「SCAP(stem cells of apical papilla)」を活用したものである。このような内在性 apical papilla 由来幹細胞の活用だけでは十分な歯髄再生組織の質と量あるいは速度を期待することができない。よって、根尖部未完成および完成歯いずれの場合においても、歯髄炎症例に対しては多分化能を有する間葉系幹細胞を移植する再生治療法の確立が期待されている。そこで今回、自己歯髄組織由来幹細胞移植術の歯髄組織再生効果が期待できる歯髄炎を対象疾患と選定した。
被験者等の選定基準		<p>登録時に下記の基準を全て満たす患者を選択する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 口頭と文書で研究計画を説明し、自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得した患者 2) 年齢：同意取得時に 20 歳以上 55 歳未満 3) 性別：不問 4) 入院・外来：外来 5) 単根管の不可逆性歯髄炎を有する患者 6) 歯髄組織を供給できる不用歯を有する患者。不用歯とは、智歯、矯正学的便宜抜去歯あるいは咬合に関係しない過剰歯および転位歯などをいう。ただし、その不用歯にはう蝕が無いかあるいはあった場合でも歯髄に達していない。 7) X線写真により、骨縁上に残存健全歯質が認められ、根管内への微小漏洩を完全に防止できる患者 8) 破折が認められない患者 9) X線写真により、根尖部透過像が認められない患者
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	培養自己歯髄組織由来幹細胞

由来	<input checked="" type="checkbox"/> 自己・非自己・株化細胞	生 <input checked="" type="checkbox"/> 体由来・死体由来
採取、調製、移植又は 投与の方法	<p>① 採血および皮内テストによる事前診査 血液検査により、ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマ感染症がないことを確認する。皮内テストにより、アテロコラーゲンに対するアレルギー反応がないことを確認する。</p> <p>② 自己血清の採取：自己血清の採取SOP(添付16参照) 自己歯髓組織採取前30日以内に200mLの血液を採取、遠心分離し、血清成分を凍結保存する。</p> <p>③ 自己不用歯の抜去と歯の輸送：抜歯SOP(添付17参照)、歯の輸送SOP(添付18参照) 局所麻酔下にてヘーベルと鉗子にて不用歯を抜去する。抜去歯に縦方向に割線を入れる。細胞加工施設へ安全に安定に抜去歯を輸送する。</p> <p>④ 自己歯髓組織からの幹細胞の分取・増幅：培養自己歯髓幹細胞SOP(添付19参照) 抜去歯から採取した歯髓組織より歯髓細胞を分離し、継代後膜分取器により歯髓幹細胞を分取する。移植細胞数に達するまで、6週間程度の継代培養を行い凍結する。品質検査として、凍結細胞の一部を融解し、細胞数、細胞生存率、フローサイトメトリーによる幹細胞マーカー(CD29, CD31, CD44, CD105)発現率を解析する。</p> <p>⑤ 凍結細胞の輸送：冷凍歯髓幹細胞の輸送SOP(添付20参照) 細胞加工施設より、病院に凍結細胞を安全に安定に輸送する。</p> <p>⑥ 不可逆性歯髓炎の抜髓：抜髓法SOP(添付21参照)</p> <p>⑦ 培養自己歯髓組織由来幹細胞移植術：細胞移植法SOP(添付22参照) 継代培養した自己歯髓組織由来幹細胞は凍結し、移植時に解凍する。幹細胞およびG-CSF(顆粒球コロニー刺激因子、granulocyte-colony stimulating factor)をコラーゲンゲルに懸濁したものを、根管内に、小児用留置針を用いて填入、移植する。 十分な自己歯髓組織あるいは自己歯髓幹細胞採取が困難な場合や、止血や無菌化困難など手技的理由で移植ができなかった場合には、被験者に対する自己歯髓組織由来幹細胞移植療法を中止あるいは延期する。</p>	
調製(加工)工程	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無	
非自己由来材料使用	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無 動物種()	
複数機関での実施	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無	
他の医療機関への授与・販売	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無	

<p>安全性についての評価</p>	<p>1) 抜歯部位、移植部位の疼痛・腫脹・出血：これらの合併症に関しては、通常経過観察のみで早期に回復すると考えられる。</p> <p>2) 抜歯部位、移植部位の排膿・感染：必要に応じ、抗生剤投与、ドレナージなどの処置を行う。</p> <p>3) 細胞に対するアレルギー反応：細胞は患者自身から採取したものであるため、反応が生じるリスクは極めて少ないと思われるが、アレルギー症状(皮疹、気道狭窄など)が出現した場合には必要に応じてステロイド剤の投与を行う。また重篤な呼吸困難が生じた場合は、必要に応じて適切な治療を行う。</p> <p>4) 局所麻酔に伴う合併症：局所麻酔に対する反応穿刺の際の局所麻酔などの薬剤に過敏反応が生じた場合、血圧低下などが起こることがある。これらの合併症が出現した場合は、処置(補液、昇圧剤投与)を行なう。</p> <p>5) 抜歯部位、移植部位の気腫:抜歯窩や根管が骨とつながっているため、誤って空気を入れて気腫となるリスクがあるが、通常抗生剤投与して経過観察する。</p> <p>6) 自己血採血に伴う副反応:細胞培養に必要な自分の血液成分(自己血清)を成分献血と同じように 200ml 採血する。その際に血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等が起こることがあるが、一般医療と同じように安静、補液などで対応する。</p> <p>7) 細胞移植による感染の問題：自己細胞を自己血清を用いて培養して再び体内に戻すことから、輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはない。しかし、もともと体内に存在するか、培養工程における何らかの病原菌による汚染が生じる可能性は否定できない。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができる愛知学院大学歯学部クリーンルームのアイソレータで培養する。無塵衣を着用した専門担当者が培養に従事し、感染症の有無など品質を検査する方法(無菌試験等の品質検査)が確立されている。</p> <p>8) 移植細胞のガン化の問題:ヒト歯髄幹細胞の動物実験によるガン化試験は 16 週までガン化はみられない。根管内に移植した細胞は根管内で増殖せず、根管外への溢出もみられない。よって、ガン化の可能性は極めて低い。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>近年、組織幹細胞の 1 つとして歯髄組織中に存在する間葉系幹細胞が注目されている。歯髄組織には血管・神経は豊富に存在し、不用歯からの歯髄組織採取は患者への侵襲が少なく、自己の歯を用いるので倫理問題は少なく、簡便かつ安全に行うことが可能である。すでに、in vitro においては、歯髄組織由来幹細胞が、脂肪、骨、軟</p>

骨、血管、神経などの細胞へ分化することが報告されており、多分化能を有することが明らかにされている。研究責任者らは、これまでに、ヒト不用歯を外来で抜去し、研究責任者ら自らがアイソレータ内に1時間以内に輸送する際の輸送の安全性・安定性を確認した(添付24)。研究責任者らは、また、品質マニュアルおよび標準操作手順書に従って、ヒト不用歯からアイソレータ内で歯髄幹細胞を分取・増幅、凍結保存させることに熟達しており、最終製品の有効性と安全性を確認している(添付9)。また、イヌ抜髄後の歯髄組織再生の目的で自己歯髄組織由来間葉系幹細胞移植療法を行い、有効性と安全性を示している(添付25)。イヌの前歯部はヒトの単根歯に組織形態が類似している。臨床研究責任者は歯内治療の専門医であり、長きにわたる歯内治療での経験を歯髄再生治療に応用することが可能である。膜分取器は市販のセルカルチャー・インサート(Polycarbonate Membrane Transwell® Inserts, corning)の膜を細胞非接着性になるように安全にコートしたものを東レより入手(添付23、40)、使用可能である。移植に細胞製品とともに用いるコラーゲン(添付38)およびG-CSF(添付39)は医療機器あるいは医薬品として認可済みである。よって、臨床研究実施は可能であると判断した。

観察・評価日		前観察	0日	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	中止時
許容範囲		90日以内	移植日	±3日		±1週	±2週		
全身所見		○	○	○	○	○	○	○	○
口腔内所見		○	○	○	○	○	○	○	○
抜歯部位所見		○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	血液	○	○	○		○	○	○	○
	尿	○	○	○		○	○	○	○
	十二誘導心電図	○				○		○	○
画像診断	局所X線写真撮影	○	○			○	○	○	○
歯髄組織機能検査	根尖部圧痛	○	○	○	○	○	○	○	○
	垂直打診	○	○	○	○	○	○	○	○
	電気歯髄診	○	○	○	○	○	○	○	○
自己血液検査		○							

被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続き	責任者または分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対
-----	--------------------------------

		<p>して、同意説明文書を提供し、口頭で十分説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とししない。</p> <p>同意説明文書は全ての被験者および被験者の家族などが理解できる平易な言語と用語を用作成するまた同意書および同意撤回書様式も準備される語を用いて作成する。また、同意書および同意撤回書の様式も準備されている。</p>
	説明事項	<input type="checkbox"/> 本研究の方法、目的について <input type="checkbox"/> 予想される研究の意義 <input type="checkbox"/> 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと <input type="checkbox"/> 参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと <input type="checkbox"/> 他の治療法 <input type="checkbox"/> 期待される結果及び考えられる危険性・不都合 <input type="checkbox"/> プライバシーが守られること <input type="checkbox"/> 研究終了後の対応・研究成果の公表 <input type="checkbox"/> 試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間（研究終了後の試料（資料）の取扱い） <input type="checkbox"/> 費用負担に関すること <input type="checkbox"/> 補償の有無 <input type="checkbox"/> 研究の資金源 <input type="checkbox"/> 関連組織との関わり <input type="checkbox"/> 研究の開示 <input type="checkbox"/> 研究結果の提供 <input type="checkbox"/> 知的財産権等の帰属 <input type="checkbox"/> 問い合わせ先（研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等） <input type="checkbox"/> 本研究に関する質問が自由であること
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である理由	
	代諾者の選定理由	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる有害事象に対して必要に応じて十分な医療措

		<p>置を講じる。</p> <p>研究責任者は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。重篤な有害事象が認められた場合は国立長寿医療研究センター病院あるいは愛知学院大学歯学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」（以下「有害事象手順書」と記す。）に従い国立長寿医療研究センター病院長あるいは愛知学院大学歯学部学部長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認めた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、国立長寿医療研究センター病院長あるいは愛知学院大学歯学部学部長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法		<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p>
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	㊟・無
	補償が有る場合、その内容	<p>研究責任者及び実施医療機関は、当該臨床研究において一切の金銭的利益を受けず、臨床研究の実施も研究費（科学技術戦略推進事業費）によってまかなわれている。本臨床研究については、被験者に生じた健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、臨床研究に起因して被験者に健康被害（身体障害）が生じた場合に、被保険者が補償責任または法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。ただし、本臨床研究の実施に起因しない有害事象又は不具合に対しては、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者及び国立長寿医療研究センター病院あるいは愛知学院大学歯学部附属病院が誠意を持って対応する。ただし、提供される治療等には健康保険を適用し、その他の補償は行わない。</p>
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	<p>被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録</p>

		番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
	その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法	本臨床研究にかかる費用は、研究責任者又は国立長寿医療研究センター又は愛知学院大学歯学部附属病院が負担する。
	② 既に行われているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項	
		自己歯髄組織由来幹細胞を用いた歯髄組織再生療法の臨床研究の安全性および有効性を示す結果は報告されていない。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- 研究者の略歴及び研究業績 (添付 1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (添付 2～8)
 - 責任体制 (添付 2)
 - 教育体制 (添付 3)
 - 健康管理体制 (添付 4)
 - 細胞加工施設設備 (添付 5)
 - 品質管理施設設備 (添付 6)
 - クリーンルーム平面図 (冊子体)
 - バリデーション基準書 (添付 7)
 - バリデーション基準実測値 (添付 8)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果 (添付 9、10 (参考文献 1～8))
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (添付 11、12 (参考文献 9))
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 (添付 13)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式 (添付 14-1~5)
- その他 (資料内容： 臨床研究の実実施計画プロトコール 添付 15)
- その他 (資料内容： 自己血清の採取 SOP 添付 16)
- その他 (資料内容： 抜歯 SOP 添付 17)
- その他 (資料内容： 歯の輸送 SOP 添付 18)
- その他 (資料内容： ヒト培養自己歯髄幹細胞 SOP 添付 19)
- その他 (資料内容： 冷凍歯髄幹細胞の輸送 SOP 添付 20)
- その他 (資料内容： 抜髄法 SOP 添付 21)

- その他（資料内容： 細胞移植法 SOP 添付 2 2）
- その他（資料内容： 幹細胞膜分離法 添付 2 3）
- その他（資料内容： 歯輸送の安定性 添付 2 4）
- その他（資料内容： 抜髄後歯髄再生の非臨床試験 添付 2 5）
- その他（資料内容： 製品標準書 添付 2 6）
- その他（資料内容： 原材料および資材の品質保証書類 添付 2 7、2 8）
- その他（資料内容： 品質マニュアル 添付 2 9）
- その他（資料内容： 用語集 添付 3 0）
- その他（資料内容： 品質管理基準書 添付 3 1）
- その他（資料内容： 製造管理基準書 添付 3 2）
- その他（資料内容： 衛生管理基準書 添付 3 3）
- その他（資料内容： 試験検査に関する文書 添付 3 4）
- その他（資料内容： ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会関連資料
国立長寿医療研究センター 添付 3 5）
- その他（資料内容： ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会関連資料
愛知学院大学歯学部 添付 3 6）
- その他（資料内容： 症例登録票及び報告書 添付 3 7）
- その他（資料内容： 移植用医療機器 添付 3 8、3 9、4 0）
- その他（資料内容： 歯髄幹細胞の継代に伴う安定性 添付 4 1）
- その他（資料内容： 臨床研究に係る補償制度の概要 添付 4 2）
- その他（資料内容： 機器管理手順書 添付 4 3）

添付 1 3

**臨床研究の概要をできる限り
平易な用語を用いて記載した要旨**

臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨

1. この臨床研究の目的について

歯に深い虫歯があり、冷たい物、熱い物にしみる時には、歯髄（神経）を取り、歯髄（神経）を取った後に、ゴムのようなものを詰めています。しかし、歯髄（神経）がなくなると歯が脆くなって折れたり、歯の色が変わるなどしてきます。そこで、この研究では、歯髄（神経）を取った後に、再度、歯髄（神経）を再生させることを目的としています。この治療法では、歯髄（神経）を抜いた後の根っこの穴の中に、患者さん自身の親知らず（智歯）などの要らない歯から取り出した歯髄由来の幹細胞（かんさいぼう：色々な種類の細胞に成長できる基になる細胞）を移植し、歯髄を完全に元通りに回復させます。世界で初めての歯髄再生治療ですので、その治療が安全に行えることを確かめることを、まず第一の目的としています。

この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、歯髄の回復を見込めない歯髄炎の患者さんの歯を長持ちさせ、生活の質の向上に役立てたいと考えています。

2. 不可逆性歯髄炎について

歯髄炎は主に、歯が虫歯にかかり、その虫歯が大きく深くなりばい菌が歯髄（神経）に及ぶことによりかかる病気です。初期の段階では覆髄という、虫歯と削ってお薬を塗ることにより元の歯髄の状態に戻る場合（可逆性歯髄炎）もあります。しかし、そのまま放置すると、ばい菌が歯髄全体に広がり、どのような処置をしても歯髄を元の状態に戻すことは出来なくなります。これを不可逆性歯髄炎といいます。急性歯髄炎では激しい痛みがあり、冷たいものあるいは熱いものでしみることがあります。慢性歯髄炎ではほとんど症状はありませんが、放置しますと、ばい菌が根っこの下までおよび（根尖性歯周炎）、歯ぐきが腫れたり、咬むと痛いことや何もしなくても痛くなることもあります。したがって、不可逆性歯髄炎になったら、ひどくならない前に、完全に歯髄（神経）をとる治療（抜髄治療）を受ける必要があります。

3. これまでの治療法の問題点

これまでの治療法では、一旦抜髄する（神経を抜く）と歯髄（神経）や歯を元通りにすることはできません。また、再び虫歯になっても、痛いという警告信号がなくなるため、虫歯に気づかず、知らぬ間に虫歯が大きくなってしまふことがあります。また、神経を抜いたあと、痛みや不快感が続くこともあります。

す。さらに、神経を抜いた後は、人工物（ゴムのようなもの）で根っこの中を詰めるため、しだいに詰め物との間に隙間ができ、お口の中から根の中にばい菌が侵入して腐って根っこの下に膿がたまる病気（根尖性歯周炎）になり、再度根っこの治療を行う必要が生じることも少なくありません（10%から20%）。再び根っこの治療をして良くなる率は50%から70%と低く、結果として歯を抜いてしまうことにもつながります。しばらくして、歯が折れることもあります。

4. 新しい歯髄再生治療法

現在、ヒトの体の中には、骨の中の骨髄やその他多くの場所に幹細胞が存在することが知られ、その幹細胞を移植する再生療法が注目されています。一方、歯の中の歯髄組織の中には、特に、血管と神経を作るのに有利な幹細胞が多く含まれています。歯髄は噛みあわせに関係していない要らない歯（親知らずや矯正治療のために便宜的に抜く予定の歯など）から取り出すことができ、患者さんの体への負担が少なくてすみます。そこで、この臨床研究では、要らない歯から幹細胞をとりだし神経を取った後の根っこの穴の中（根管）に移植する治療を計画しました。私たちの研究室では基礎実験および動物実験により、この治療法が安全であり、元通りに歯髄（神経）が再生されることを確認しています。この治療法を行うことで、歯が折れたり、根っこの下が腐ったりすることを防ぎ、歯をできるだけ抜かずに長持ちさせることができると確信しております。さらに、歯を健康に長持ちさせることは、全身の健康を保つことにつながるともいわれ、認知症との関係なども明らかにされつつあります。また、年をとっても、歯がしっかり残っていると医療費が安くすみ、介護を必要とすることも少なくなることもわかっています。そのため、不可逆性歯髄炎の治療においては、歯髄を完全に除去して痛みをとるだけでなく、元通りに、歯髄を再生し、歯の機能を回復させる新たな治療法が求められています。

5. 適格基準

参加できる人：（以下の条件にすべて当てはまる方）

- 1) 20歳以上55歳未満の人
- 2) 不可逆性歯髄炎の歯をもつ人（単根管（根の神経（歯髄）の穴が一つ））
- 3) 歯髄組織を供給できる不用な歯*を持つ人。

*不用な歯とは、親知らずや、矯正治療のために便宜的に抜く予定の歯、噛みあわせに関係しない余分な歯（過剰歯）および横にはえている歯（転位歯）などをいいます。ただし、その不用歯は虫歯が無いかあるいはあった場合でも歯髄に達していません。

- 4) X線写真により、骨の上までしっかり根っこが残っているのを確認できる人
- 5) 歯が折れていないのが確認できる人
- 6) X線写真により、根っこの下に膿が溜まっていないのが確認できる人

参加できない人：（以下の条件のどれか一つでも当てはまる方）

- 1) 採血が不可能な人
- 2) ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマなどの感染症の人
- 3) 重い心血管系疾患の人
- 4) 抗血小板剤、抗凝固剤を服用の人
- 5) 糖尿病の人
- 6) 骨粗鬆症の人
- 7) 妊娠中もしくは妊娠の可能性のある方、試験期間に妊娠を希望される人
- 8) 抗菌薬や局所麻酔薬によるアレルギー歴のある人

6. 治療方法

1) 細胞を増やすための血清を採る処置

歯の歯髄（神経）には幹細胞はごく少数しか含まれていません。したがって、治療に必要な数の細胞を増やすために、血清を使う必要があります。血清は通常の基礎研究レベルでは、ウシ由来胎児血清が一般に用いられていますが、狂牛病などの動物由来の病原体の感染のおそれがあります。従って、本研究では、自分の血液200mlをいただき、ここから血清を取り出して、細胞を増やすのに用います。血清をとる方法は、一般的な治療法として確立されています。

2) 移植細胞の採取のため、歯を抜く処置

要らない歯の抜歯は、局所麻酔下にて、一般的な方法で行います。抜いた歯は即座に細胞加工施設に安全に輸送し、そこで歯髄幹細胞を採取し、必要数まで血清を用いて増やします。

3) 増やした歯髄幹細胞の移植

前もって抜髄された歯の根っこの穴の中に、増やした歯髄幹細胞をコラーゲンと顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF）とともに注入し移植します。G-CSFは根っこの外から、体の中の幹細胞を呼び込むのに用います。移植した幹細胞から出される様々な蛋白質により、呼びこまれた幹細胞が増え、血管や神経になり、歯髄を作り出すと考えられます。

7. 臨床研究のスケジュール

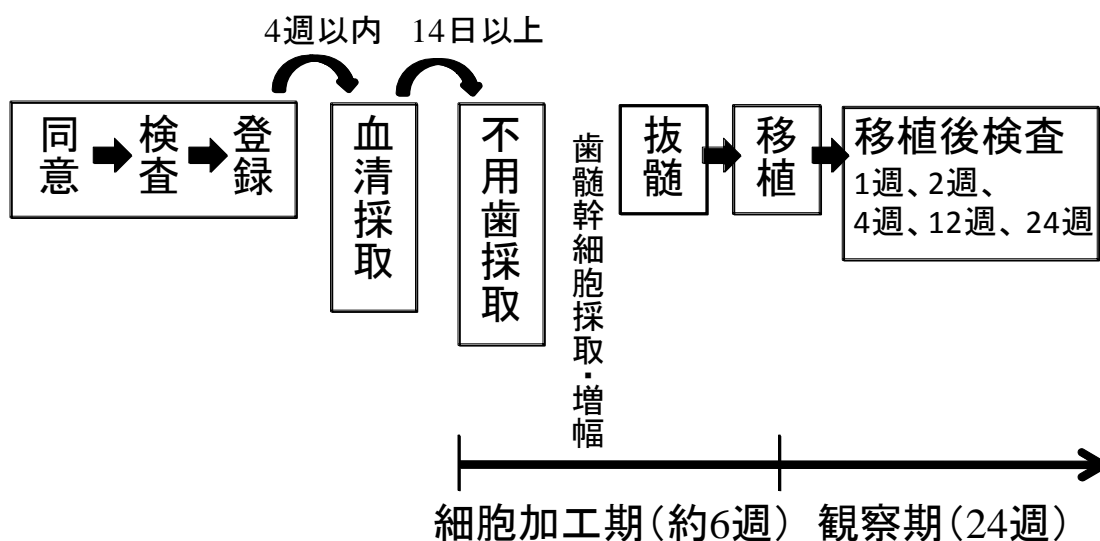
はじめに、本臨床研究に参加していただく前に、歯科医師により患者さんに対して説明・同意文書を用いて十分に口頭で詳しく説明し、本臨床研究の参加について自由意思による同意を文書により取得します。

そして、本臨床研究の対象者として適格性を判断する検査を行い、適格と判断された場合には登録を行い、プロトコル治療を開始します。

登録から4週間以内、細胞を採る14日前までに、血清を採る処置を開始します。続いて、歯髓幹細胞を採るための歯を抜く処置を行い、細胞を増やした後（約6週間ぐらい後）に、抜髓した歯の根っこの中に細胞を注入・移植する治療を行います。

さらに、移植後1週、2週、4週、12週および24週の時点で規定の検査を実施します。試験期間終了後も、医師の判断で来院していただくことがあります。なお、歯髓炎で歯が痛むときは、あらかじめ歯の鎮静処置をします。

本臨床研究の手順



8. 併用禁止薬・併用禁止療法

創傷治癒・再生に影響をおよぼす手術（根尖端切除、根尖搔爬など）、薬剤（水酸化カルシウム製剤の貼薬・充填など）の併用は、本臨床研究の評価に影響を及ぼす可能性があるため、臨床研究期間中は使用や実施を禁止します。

9. 安全性および有効性の評価

1) 安全性の評価

本研究における有害事象の有無、重篤か否か、発現頻度及び発現期間を評価

します。

2) 有効性の評価

採取した自己歯髄組織由来細胞から分取・増幅した歯髄幹細胞による細胞移植歯髄再生療法が完遂できたかどうかを調査します。

10. 目標症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：5 例
- 2) 研究期間：2013 年 3 月～2015 年 3 月
- 3) 症例登録期間：2013 年 3 月～2014 年 9 月